

# Primárna rádioterapia skvamocelulárnych karcinómov hlavy a krku

**Doc. MUDr. Pavol Dubinský, PhD.<sup>1,2</sup>, prof. MUDr. Branislav Jeremić, MD, PhD.<sup>3</sup>, MUDr. Michaela Švajdová<sup>4,5</sup>**

<sup>1</sup>Oddelenie radiačnej onkológie VOÚ, a. s., Košice

<sup>2</sup>Košice a Fakulta zdravotníctva, Katolícka Univerzita v Ružomberku

<sup>3</sup>School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac - Serbia

<sup>4</sup>Klinika radiačnej a klinickej onkológie, ÚVN, Ružomberok

<sup>5</sup>Klinika radiačnej onkológie MOÚ a LF MU Brno

Rádioterapia skvamocelulárnych karcinómov hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinomas, HNSCC) zaberá veľkú časť klinickej praxe každého oddelenia radiačnej onkológie. Samotná nádorová entita reprezentuje model na skúmanie nekonvenčných frakcionálnych schém, rôznej kombinácie so systémovou liečbou a využitia nových technologických možností. Primárna rádioterapia a primárna operácia zostávajú základnými modalitami liečby pacientov v rôznych štádiách HNSCC bez metastáz. Hoci dlho považovaná za štandard konvenčná frakcionácia bola zväčša nahradená nekonvenčnými schémami pri jej samostatnej indikácii pri včasných nádoroch a aj v kombinácii s chemoterapiou pri pokročilých. Napriek tomu, že najviac údajov svedčí pre zlepšenie výsledkov liečby hyperfrakcionáciou, jej využitie nepredstavuje reálnu možnosť na vyťažených pracoviskách. Na druhej strane, akcelerácia miernou hypofrakcionáciou ponúka efektívnu možnosť skrátenia celkového času rádioterapie a aj využitia nových technologických možností. Pridanie chemoterapie k primárnej rádioterapii podporujú silné dôkazy. Metaanalýzy randomizovaných štúdií preukázali významné zlepšenie celkového prežitia len pre konkomitantné podávanie chemoterapie. Indukčná chemoterapia, ktorá má dobre stanovenú štandardnú schému, zostáva možnou alternatívou vo vybraných situáciách. Na druhej strane, štandardný typ konkomitantnej chemoterapie nie je presne určený, hoci výsledky metaanalýz a randomizovaných štúdií naďalej uprednostňujú využitie cisplatiny pri lokálne pokročilých HNSCC vždy, keď je jej podanie možné. Otvorené otázky sa týkajú predovšetkým schémy konkomitantnej cisplatiny a jej celkovej dávky. Musíme sa opierať len o nepriame dôkazy, pretože základná randomizovaná štúdia porovnávajúca trojtýždenné podanie cisplatiny v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> s týždenným podávaním nižšou dávkou nám stále chýba. Nevieme tiež, či je potrebné zvýšenie kumulatívnej dávky cisplatiny na viac ako 200 mg/m<sup>2</sup>. Situáciu s voľbou optimálnej dávky a frekvencie podávania cisplatiny komplikuje oddelenie karcinómu orofaryngu asociovaného s ľudským papilomavírusom ako osobitnej entity s vyššou rádiosenzitivitou a lepšou prognózou. V článku analyzujeme rôzne aspekty schém podávania cisplatiny a jej optimálnej kumulatívnej dávky. Nové technológie nám umožňujú nielen šetrenie zdravých tkanív, ale aj efektívnejšiu liečbu. Porovnať nové technologické možnosti rádioterapie HNSCC vrátane protónovej môžeme nepriamo dozimetricky, pričom však nevieme dostatočne presne modelovať rozdiely v klinických výsledkoch. Viac ako výber špecifickej technológie je pre výsledok liečby dôležitá dostupnosť a kvalita štandardnej liečby, ktorú vo väčšine prípadov predstavuje rádioterapia s modulovanou intenzitou zväzku.

**Kľúčové slová:** skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku, frakcionácia rádioterapie, rádioterapia s modulovanou intenzitou zväzku, cisplatina

## Primary radiotherapy of the head and neck squamous cell carcinomas

Radiotherapy of the head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) constitutes notable workload at every department of radiation oncology. Head and neck cancer might be considered a model disease for research in fractionation, combination with chemotherapy and implementation of novel technologies. Primary radiotherapy remains an important treatment modality in a significant proportion of patients in various stages of HNSCC. Despite being considered a standard approach for long, conventionally fractionated radiotherapy has been largely replaced by altered fractionation either as a single modality in early-stage tumors or in combination with chemotherapy in advanced-stage disease. Hyperfractionation has shown a marked improvement in the treatment outcomes including overall survival, yet it inevitably brought challenging difficulties in its implementation into clinical practice. On the other hand, acceleration by moderate hypofractionation offers a practical option in the shortening of the overall treatment time and novel technologies utilization. Adding chemotherapy to radiotherapy is strongly supported by evidence. However, meta-analyses of randomized studies showed a significant improvement in overall survival for concomitant administration for chemotherapy only. Induction chemotherapy with the established standard regimen remains a valid option for selected patients. A standard in concomitant chemotherapy regimen has not been established yet, despite the fact that the pivotal role of cisplatin has been defined as a preferred option in all eligible patients by meta-analyses and randomized studies. Yet, some issues regarding the optimal administration frequency and the optimal total dose persist. Unfortunately, there is no principal direct randomized comparison between the administration of cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> every three weeks and weekly cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> in primary radiotherapy setting yet. Moreover, the total cisplatin dose above 200 mg/m<sup>2</sup> may not be necessary in many case scenarios. The choice of optimal cisplatin dose and administration is further complicated by favorable course of human papilloma virus associated oropharyngeal carcinoma that might be managed with less intensive interventions than other HNSCC. Various aspects of cisplatin administration frequency and dose are discussed in the article. Novel technologies have re-shaped our radiotherapy planning and delivery practice making it more effective and causing less late toxicity.



systémovej liečby alebo nutnosť skrátenia a zjednodušenia liečby. Alternatívne frakcionálne schémy vychádzajú jednak z empirických dôkazov, predovšetkým pri hypofrakcionácii a najmä z lepšieho pochopenia rádiobiológie. Koncepcia hyperfrakcionácie a akcelerovanej frakcionácie využíva poznatky o akcelerovanej repopulácii nádorov (9).

Nekonvenčnými frakcionáčnými schémami sa snažíme optimalizovať vzťah medzi celkovým časom liečby, dávkou na frakciu a celkovou dávkou a pravdepodobnosťou LC a včasnej a neskorej toxicity. Klinicky využívané frakcionálne schémy schematicky znázorňuje schéma.

### Hypofrakcionácia

Pri hypofrakcionácii je celková dávka podaná menším počtom frakcií ako pri konvenčnej frakcionácii, pričom celková dávka je znížená. Dávka na frakciu môže byť vyššia len mierne, 2,1 – 2,2 Gy alebo extrémne až 9 Gy pri stereotaktickej extrakraniálnej rádioterapii (stereotactic body radiotherapy, SBRT) využíwanej najmä pri reiradiácii. Skrátením celkového času ožarovania zvýšime biologický účinok a môžeme tak eliminovať akcelerovanú repopuláciu, ktorá zvyčajne začína 3. až 4. týždeň liečby (10). Kratší čas liečby predstavuje veľkú klinickú výhodu napríklad u starších pacientov vyžadujúcich si hospitalizáciu. Vysoká dávka na frakciu vyvoláva obavy zo zvýšeného rizika nežiaducich účinkov, najmä akútnej mukozitídy a tiež neskorých následkov, predovšetkým nekrózy mandibuly. Môžeme predpokladať, že ožarovanie malých cieľových objemov alebo využitie modernej konformnej technológie zníži riziko toxicity hypofrakcionácie. Máme len veľmi málo randomizovaných údajov porovnávajúcich konvenčnú a hypofrakcionovanú rádioterapiu a hodnotiacich aj pridanie systémovej liečby k hypofrakcionácii.

Väčšina klinických štúdií hodnotiacich postavenie hypofrakcionácie v primárnej liečbe HNSCC bola venovaná liečbe včasného karcinómu laryngu. Mierne hypofrakcionovaná rádioterapia jednotlivou dávkou 2,25 Gy bola porovnaná s konvenčnou dávkou 2,0 Gy u pacientov s glotickým karcinómom laryngu

v štádiu I. Celková dávka pri hypofrakcionácii bola predpísaná podľa objemu nádoru, a to 56,25 Gy vs. 60 Gy pri menších a 63 Gy vs. 66 Gy pri väčších nádoroch. Lokálna kontrola bola významne lepšia pri hypofrakcionácii (92 % vs. 77 %) bez rozdielu v akútnej a neskorej toxicite (11).

Analýza veľkej epidemiologickej databázy zahrňajúcej viac ako 10-tisíc pacientov poukázala na lepšie celkové prežívanie (77 % vs. 74 %) pri hypofrakcionácii včasného karcinómu laryngu. Pri hodnotení bol pozorovaný postupne sa zvyšujúci podiel pacientov liečených hypofrakcionáciou (12).

Hypofrakcionovaná schéma jednotlivou dávkou 2,2 Gy (celková dávka 66 Gy v 30 frakciách) technológiou rádioterapie s modulovanou intenzitou zväzku (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) bola testovaná v prospektívnej štúdii Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0022 u pacientov s karcinómom orofaryngu v štádiu T1-2N0-1. Lokálna recidíva sa objavila u 9 % pacientov a neobjavila sa u žiadneho nefajčiara, pričom výskyt G2 xerostómie bol 25 % a 16 % po 12 a 24 mesiacoch (13).

V našej klinickej praxi vo VOÚ využívame hypofrakcionáciu pri T1 glotických karcinómoch u všetkých pacientov. Primárnu samostatnú hypofrakcionáciu v dávke 55 Gy v 20 frakciách, kontinuálne 5 frakcií za týždeň, predpisujeme aj v liečbe starších alebo významne komorbidných pacientov vyžadujúcich hospitalizáciu, ktorá je týmto výrazne skrátená. Rádiobiologicky uvedená celková dávka zodpovedá vypočítanej dávke 63 Gy v konvenčnej frakcionácii (pri  $\alpha/\beta = 3$  Gy).

Nemáme zatiaľ štúdie podporujúce využitie extrémnej hypofrakcionácie v primárnej rádioterapii HNSCC. Štúdia fázy I testujúca podanie 55 Gy v 11 frakciách technikou SBRT pri T1-T2 karcinómoch laryngu bola predčasne ukončená pre vysoký výskyt ulcerácie a chondronekrózy (14).

### Hyperfrakcionácia

Termínom hyperfrakcionácia označujeme aplikáciu väčšieho počtu menších ako konvenčných frakcií, zvyčajne 1,1 – 1,2 Gy, 2 frakcie denne (s in-

tervalom 6 hodín) a celkovou dávkou zvýšenou na 74 – 82 Gy. Rádiobiologicky hyperfrakcionácia využíva odpoveď neskoro reagujúcich tkanív (napríklad miecha, spojivové tkanivo), ktoré môžu takto tolerovať vyššiu celkovú dávku (15). Zvýšením celkovej dávky pri nezmenenom čase ožarovania týmto môžeme zlepšiť LC pri rovnakom výskyte neskorého poškodenia. Zvýšená dávková intenzita vyvoláva väčšie akútne reakcie, ktoré sú však menej limitujúce pre aplikáciu liečby ako neskoré poškodenie.

Navyše, potenciálne môže vyšší počet frakcií podnietiť redistribúciu a zvýšiť pravdepodobnosť ožiarenia väčšieho počtu nádorových buniek v senzitivných fázach bunkového cyklu. Keďže v neskoro reagujúcich tkanivách proliferuje len malá časť buniek, môžeme predpokladať rozdielny efekt žiarenia. Pri malých frakciách je menej výrazný kyslíkový efekt, môžeme preto predpokladať lepšiu účinnosť liečby v hypoxických častiach tumoru (16).

Cieľom zásadnej štúdie RTOG 9003 (17, 18) bolo porovnanie efektivity hyperfrakcionácie a dvoch typov akcelerovanej frakcionácie s konvenčnou frakcionáciou. Do štúdie bolo zaradených 1 073 pacientov s SCC ústnej dutiny, orofaryngu a supraglotického laryngu v štádiu III a IV a koreňa jazyka a hypofaryngu v štádiu II – IV. Pacienti boli randomizovaní do 4 ramien:

1. štandardná frakcionácia: 2 Gy, 5 dní v týždni do 70 Gy, počas 7 týždňov,
2. hyperfrakcionácia: 1,2 Gy 2-krát denne, 6-hodinový interval, do 81,6 Gy počas 7 týždňov,
3. akcelerovaná frakcionácia so splitom: 1,6 Gy 2-krát denne, 6-hodinový interval, 5 dní týždenne do 67,2 Gy počas 6 týždňov vrátane 2-týždňovej pauzy po 38,4 Gy,
4. akcelerovaná frakcionácia s konkomitantným boostom: 1,8 Gy denne (5 dní) veľké polia + 1,5 Gy denne boost, 6-hodinový interval počas posledných 12 frakcií do celkovej dávky 72 Gy počas 6 týždňov.

Medián sledovania bol v iniciálnej správe zo štúdie 23 mesiacov pre všetkých analyzovaných pacientov. Schémy



2. a 4., a to hyperfrakcionácia a akcelerovaná frakcionácia s konkomitantným boostom, mali významne vyššiu 2-ročnú LRC ako konvenčná frakcionácia a akcelerácia so splitom (54,4 % a 54,5 % vs. 46,0 % a 47,5 %,  $p < 0,05$ ). Bol zistený trend k lepšiemu prežívaniu ( $p = 0,067$  pre hyperfrakcionáciu a  $p = 0,054$  pre konkomitantný boost). Pacienti liečení akcelerovanou frakcionáciou so splitom mali podobné výsledky ako pri konvenčnej frakcionácii.

Vo všetkých ramenách so zmenenou frakcionáciou bolo pozorovaných významne viac akútnych ťažkostí G3 a 4 (54,5 %, 50,5 %, 58,8 % vs. 35 %) a v ramene s konkomitantným boostom aj neskorých (26,8 %, 28,0 %, 27,6 % vs. 37,2 %) v porovnaní s konvenčnou frakcionáciou. Keďže neskorá toxicita bola definovaná po 90 dňoch, niektoré z týchto zdánlivo neskorých účinkov boli prolongované akútne účinky. Po 6 – 24 mesiacoch už nebol pozorovaný rozdiel v neskorých následkoch liečby medzi jednotlivými frakcionačnými schémami.

Konečné výsledky štúdie RTOG 9003 boli uverejnené s dosiahnutým mediánom sledovania 14 rokov (18). Lokoregionálne zlyhanie (locoregional failure, LRF) bolo u takmer všetkých pacientov pozorované v priebehu prvých 5 rokov. Nebol zistený významný rozdiel v LRC alebo v OS medzi ramenami počas dlhodobého sledovania, hoci hyperfrakcionované rameno malo lepšiu LC pri cenzorovaní po 5 rokoch (pomer rizika, (hazard ratio, HR) 0,79,  $p = 0,05$ ) a LC pri hyperfrakcionácii a akcelerovanej frakcionácii bola pri dlhodobom sledovaní lepšia o 19 % (HR 0,81,  $p = 0,08$  pre obe).

Očakávanie zlepšených výsledkov zvýšením celkovej dávky hyperfrakcionáciou podporuje aj MARCH (meta-analysis of radiotherapy in squamous cell carcinomas of head and neck) metaanalýza kolaboratívnej skupiny, ktorá zahrnula individuálne údaje viac ako 11-tisíc pacientov z 33 štúdií porovnávajúcich nekonvenčnú a konvenčnú frakcionáciu predovšetkým v štádiu III a IV bez chemoterapie (CT) (19). Nekonvenčná frakcionácia bola spojená so štatisticky významným zlepšením OS s absolútnym prínosom 3,1 % päť rokov po lieč-

be (HR 0,94, 95 % interval spoľahlivosti (confidence interval, CI) 0,90 – 0,98,  $p = 0,0033$ ). Zlepšenie OS spojeného s nekonvenčnou frakcionáciou bolo obmedzené na hyperfrakcionáciu (HR 0,83, 95 % CI 0,74 – 0,92, prínos 8,1 % a 3,9 % po 5 a 10 rokoch). Analýza podskupín poukázala na znižujúci sa benefit nekonvenčnej frakcionácie len v súvislosti so zvyšujúcim sa vekom, kedy, podobne ako pri nízkom výkonnostnom stave, intenzifikácia lokálnej liečby, ako aj pridania CT môže byť neprínosná.

Pridanie CT k hyperfrakcionovanej RT vo viacerých štúdiách viedlo k zlepšeniu LC a OS (20, 21), avšak zlepšenie výsledkov liečby hyperfrakcionáciou oproti konvenčnej frakcionácii pri pridani konkomitantnej CT nebolo preukázané, pričom môžeme očakávať častejšiu závažnú toxicitu hyperfrakcionácie (22).

Napriek výsledkom metaanalýzy poukazujúcim na lepšiu LC a OS pri hyperfrakcionácii, podobne ako pri pridani CT ku konvenčnej RT frakcionácia vyžadujúca si ožarovanie pacienta dvakrát denne počas neskráteného celkového času ožarovania je logisticky nezvládateľná pre veľkú väčšinu pracovišť. Predovšetkým z tohto dôvodu je využívaná len zriedkavo a zvýšenie účinnosti RT je štandardne dosahované konkomitantnou CT.

Výskyt mukozitídy, jej závažnosť a priebeh bol hodnotený v systematickom prehľade, ktorý publikovali Trotti et al. (23). Autori analyzovali 33 randomizovaných štúdií (6 181 pacientov) liečených samostatnou RT alebo konkomitantnou chemorádioterapiou (CRT). Priemerný výskyt mukozitídy G3-4 bol 34 % pri liečbe konvenčnou RT samostatne, 57 % pri nekonvenčne frakcionovanej samostatnej RT a 43 % pri CRT. Neplánované prerušenia liečby pre mukozitídu boli zaznamenané v 11 % liečených pacientov v 5 štúdiách, ktoré uvádzali toto pozorovanie. Následkom závažnej mukozitídy sa objavovala bolesť v ústach, dysfágia, strata hmotnosti a nutnosť zabezpečenia enterálnej výživy pomocou sondy. Mukozitída môže byť častou príčinou prerušenia ožarovania, a tak predĺžovanie celkového času RT môže nakoniec znížiť LRC aj OS (6).

## Akcelerovaná frakcionácia

Základným princípom akcelerovanej frakcionácie je skrátenie celkového času liečby, čím obmedzíme repopuláciu nádorových buniek, ktorú môžeme pozorovať v priebehu frakcionovanej RT. Dávková intenzita, teda dávka aplikovaná počas jedného týždňa, najlepšie vystihuje akcelerovanú liečbu. Za akcelerovanú preto môžeme označiť schému frakcionácie, pri ktorej aplikujeme významne zvýšenú týždennú dávku v porovnaní s konvenčnou dávkou 9 až 10 Gy.

Jednoznačné terminologické rozlíšenie medzi nekonvenčnými schémami nie je možné a ich označenie vystihuje skôr rádiobiologický predpoklad zlepšenia terapeutického pomeru, napríklad pri konkomitantnom alebo aj simultánnom integrovanom booste (SIB) zlepšime LC vďaka skráteniu času ožarovania, a pritom časť liečby prebieha v podobe hyperfrakcionácie pri konkomitantnom booste, respektíve hypofrakcionácie pri SIB.

V situácii, kedy je veľkosť dávky na frakciu nezmenená, nepredpokladáme vplyv skrátenia času liečby na závažnosť poškodenia neskorých tkanív. Závažne je však ovplyvnená tolerancia akútne reagujúcich normálnych tkanív, predovšetkým sliznice horných hltacích a dýchacích ciest, pretože tieto nemôžu regenerovať tak ako počas dlhšie trvajúcej konvenčne frakcionovanej liečby. Limitujúcim faktorom akcelerovaných schém nezávisle od výšky dávky na frakciu je teda tolerancia akútne reagujúcich tkanív (10).

Podľa stratégie, ktorej cieľom je vyhnúť sa ťažko kontrolovateľným akútnym reakciám, poznáme štyri typy schém akcelerovanej RT: s redukciou celkovej dávky, s pauzou v liečbe (akcelerovaný split), s redukciou objemu, ktorý je vystavený akcelerovanej liečbe (konkomitantný boost) a čistú akceleráciu (obrázok 1) (24).

Stratégia akcelerovanej RT, ktoré využívali pauzu v liečbe (akcelerovaný split-course) a redukovanú celkovú dávku (napríklad hyperfrakcionovaná kontinuálna frakcionácia pozostávajúca z troch frakcií denne počas 12 dní) nezlepšili LRC ani OS (18, 25). Akcelerovaná RT bez redukcie dávky zvyšuje LC (17, 26,

27), avšak so zlepšením prežívania len v jednej štúdii pri kontinuálnom ožarovaní 7 dní v týždni (27).

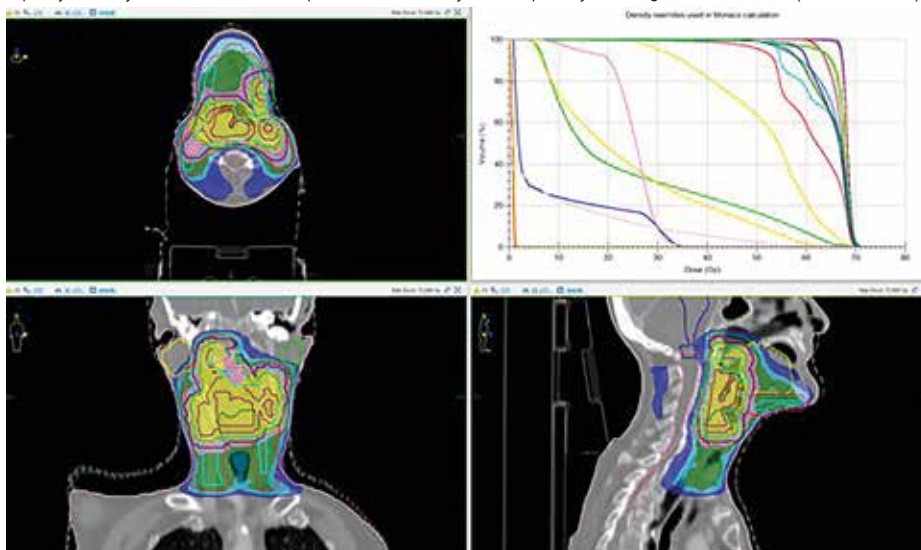
V dánskej štúdii DAHANCA 6 boli liečení pacienti s glotickým karcinómom laryngu s prevahou nádorov T1 a T2, ktorí boli ožarovaní konvenčne 5-krát vs. akcelerovane 6-krát týždenne. Lokoregionálne zlyhanie bolo pozorované menej často pri akcelerovanej frakcionácii (21,6 % vs. 29,3 %) s trendom k menej častej záchrannnej laryngektómii, avšak pri vyššej toxicite a rovnakom OS (28).

V poľskej štúdii, do ktorej bolo zaradených 100 pacientov s lokálne pokročilými nádormi, bola porovnaná kontinuálna akcelerovaná RT (7 frakcií týždenne) s konvenčnou RT (5 frakcií týždenne) v celkovej dávke 66 – 72 Gy. Päťročná LRC bola pri kontinuálnej akcelerácii vyššia ako v prípade konvenčnej RT (75 % vs. 33 %), ako aj OS (62 % vs. 20 %) (27). V následnej štúdii tej istej poľskej pracovnej skupiny s 345 pacientmi bola porovnaná uvedená 7-dňová schéma so schémou s pridaním druhej frakcie dvakrát týždenne. Výsledky OS, DSS a LRC po 5 a 10 rokoch sledovania boli v oboch skupinách identické (60 %), ako aj výskyt závažnej neskorej toxicity (6 %) (29).

Problémom nekonvenčnej frakcionácie zostáva vyšší výskyt akútnej toxicity, predovšetkým mukozitídy G3, ktorý bol v klinických štúdiách približne dvojnásobný (22, 27, 30) a je spojený s dysfágiou, zhoršením stavu výživy a s možnými dozimetrickými nepresnosťami pri nežiaducom chudnutí. Okrem vyššieho výskytu akútnej toxicity bola akcelerácia konkomitantným boostom spojená s častejšou nutnosťou sondovej výživy pri dlhodobom sledovaní (18).

V klinickej praxi využívame akceleráciu v prípade nutnosti kompenzácie pauzy v priebehu ožarovania, kedy pridávame v priebehu týždňa raz alebo najviac dvakrát druhú dennú frakciu, avšak len v prípade, ak je pacient ožarovaný konvenčnou dennou dávkou. Akceleráciu pomocou miernej hypofrakcionácie v podobe SIB IMRT využívame vďaka jednoduchosť a dostupnej technológii, podobne ako veľký počet iných pracovísk, hoci nebola systematicky porovnaná s konvenčnou frakcionáciou (obrázok 2).

**Obrázok 1.** Multiplanárne zobrazenie izodóz a dávko-objemové histogramy pacienta so skvamocelárnym karcinómom orofaryngu s postihnutím hypofaryngu a laryngu T4aN2cM0 liečeného akcelerovanou rádioterapiou simultánnym integrovaným boostom v dávke na frakciu 2,25/2,0/1,8 Gy v 30 frakciách s celkovou dávkou 67,5/60/56 Gy v plánovacích cieľových objemoch s vysokým rizikom, stredným rizikom a profylaktickým ožiarovaním krku s podaním dvoch cyklov cisplatiny 100 mg/m<sup>2</sup> deň 1 a 22 (materiál VOÚ)



Najviac informácií o jej využiteľnosti máme zo štúdií s karcinómom nosohltanu (RTOG 0225 a 0615), kde celková dávka 70 Gy bola podaná v 33 frakciách v dávke 2,12 Gy na frakciu, pričom profil toxicity, najskôr vďaka modernej technológii umožňujúcej vysokú konformitu liečby, bol veľmi priaznivý (31).

Zlepšenie terapeutického profilu nekonvenčnou frakcionáciou môžeme očakávať len u pacientov tolerujúcich vyššiu akútnu toxicitu. U starších pacientov alebo pri zníženom výkonnostnom stave uprednostňujeme hypofrakcionáciu alebo konvenčnú frakcionáciu. Chýbanie konzistentného dôkazu o zlepšení OS pacientov s HNSCC nekonvenčnou frakcionáciou, ako aj vysoký výskyt s ňou spojených ťažko zvládnuteľnej akútnej slizničnej reakcie, viedli k zameraniu sa klinického skúšania na kombinácie RT s CT alebo inou systémovou liečbou.

### Kombinácia rádioterapie s chemoterapiou

Nízky terapeutický pomer samostatnej RT lokálne pokročilých nádorov hlavy a krku viedol už začiatkom 70. rokov ku klinickému skúšaniu podávania CT s RT. Popri sľubných výsledkoch bolo zrejmé, že kombináciu modalít zaťažuje zvýšená akútna a neskorá toxicita. V 80. rokoch boli iniciované viaceré randomizované štúdie porovnávajúce samostatnú RT s konkomitantnou CRT. Napriek

tomu, že viaceré výsledky potvrdzovali zlepšenie OS, CRT dlho nebola akceptovaná ako štandardná liečba. Dôvodom bola predovšetkým toxicita a aj zameranie výskumu na zlepšenie výsledkov RT pomocou nekonvenčnej frakcionácie. Hyperfrakcionácia a akcelerovaná frakcionácia preukázali zlepšenie LRC a aj OS, čo potvrdila aj metaanalýza štúdií s nekonvenčnou frakcionáciou (zlepšenie OS pri hyperfrakcionácii so zvýšením celkovej dávky a nevýznamné zlepšenie OS pri akcelerácii) (32). Rovnako ako pri pridaní CT môžeme pri nekonvenčnej frakcionácii očakávať vyššiu, predovšetkým akútnu toxicitu, čo v klinickej praxi znamená ťažšie zabezpečenie podania plánovanej liečby.

Publikácia metaanalýzy randomizovaných štúdií založená na individuálnych údajoch o pacientoch (MACH-NC) v roku 2000 (33) znamenala zásadnú zmenu vo vnímaní CRT. Následná aktualizácia hodnotila 93 randomizovaných štúdií (viac ako 17-tisíc pacientov) (34) a preukázala zlepšenie OS pri CRT oproti samostatnej RT o 6,5 % (HR 0,81; 95 % CI 0,78 – 0,86; p < 0,0001), a to nezávisle od frakcionácie RT. Ďalšia aktualizácia MACH-NC podľa lokalizácie nádoru (35) preukázala výhodu CRT vo všetkých lokalizáciách so zlepšením prežívania o 8,9 % pri karcinóme ústnej dutiny, 8,1 % pri karcinóme orofaryngu, 5,4 % pri karcinóme laryngu a 4 % pri karcinóme

hypofaryngu. V jednotlivých štúdiách boli použité rôzne cytostatiká, schémy podávania CT, celkové dávky RT a frakcionácia.

Ak ide o schémy konkomitantnej CT, metaanalýza (34) poukázala na vyššiu efektivitu podávania platinových schém v porovnaní s inými, s absolútnym 5-ročným zlepšením OS o 9 % (HR 0,75 vs. 0,86;  $p < 0,01$ ), nebol však analyzovaný efekt jednotlivých platinových schém a ani celkovej dávky.

Multimodálna onkologická liečba HNSCC sa stala štandardnou intervenciou s orgán-zachovávajúcim cieľom alebo v prípade ich inoperability, pričom pretrvávajú viaceré otvorené otázky, ktoré sú ďalej komplikované oddelením karcinómu orofaryngu (oropharyngeal carcinoma, OPC) asociovaného s infekciou ľudským papilómovým vírusom (human papillomavirus, HPV) ako osobitnej entity.

### Sekvenca chemoterapie a rádioterapie

Podávanie CT konkomitantne s RT ako jediné preukázalo významné zlepšenie OS v MACH-NC metaanalýze (32). Sekundárna analýza poukázala na vyššiu LC pri CRT ako pri indukčnej chemoterapii (ICT) (štandardne pozostávajúcej z 2 – 4 cyklov s následnou RT) a naopak, vyšší účinok ICT pri zamedzení progresie vo vzdialených metastázach. V klinickej praxi môžeme nájsť situácie s potenciálnym využitím ICT. Okrem larynx-zachovávajúcej liečby môže u pacientov s prítomnou významnou dysfágiou odpoveď na úvodnú liečbu zlepšiť toleranciu RT alebo dozimetrické charakteristiky plánu ožarovania. Potenciálne zlepšenie výsledkov liečby bolo skúšané predovšetkým pri lokálne pokročilých a inoperabilných HNSCC.

Pri lokálne pokročilých, avšak operabilných nádoroch laryngu a hypofaryngu, ktoré by si vyžadovali laryngektómiu, často uprednostňujeme liečbu RT. Anatomické zachovanie funkčného laryngu, bez zhoršenia prežívania oproti operácii, predstavuje v týchto prípadoch primárny cieľ liečby. Dve historické prelomové štúdie preukázali možnosť selekcie pacientov podľa odpovede na indukčnú (neoadjuvant-

nú) kombináciu cisplatiny a 5-fluorouracilu (5FU) pri karcinóme laryngu (36) a hypofaryngu (37). Na základe ich výsledkov môžeme indikovať liečbu podľa larynx-zachovávajúceho protokolu, spočívajúceho v podaní ICT s následnou RT alebo CRT u tých pacientov, u ktorých sme dosiahli odpoveď primárneho tumoru na ICT (minimálne parciálnu remisiu ochorenia definovanú pri karcinóme laryngu ako podstatnú regresiu objemu nádoru s aspoň čiastočným obnovením mobility laryngu). U pacientov, ktorí neodpovedali na ICT, zostáva ako liečebná možnosť radikálna operácia s laryngektómiou alebo hypofaryngo-laryngektómiou a podľa patologických rizikových faktorov aj pooperačná RT.

Dlhodobé sledovanie pacientov v štúdiách venovaných zachovaniu laryngu (38) a aj MACH-NC (34) zameraných na jednotlivé nádorové oblasti preukázalo vysokú prijateľnosť nechirurgickej, orgán-zachovávajúcej liečby bez zhoršenia OS.

Štúdia RTOG 91-11 (39) porovnávala tri stratégie orgán-zachovávajúcej liečby u pacientov s karcinómom laryngu vhodných pre laryngektómiu; indukčnú liečbu kombináciou cisplatina a 5FU (PF) a podľa odpovede s následnou RT, samostatnú RT a s konkomitantnú CRT s cisplatinou (100 mg/m<sup>2</sup> deň 1, 22 a 43). Podobne ako prvé publikované výsledky, aj aktualizované s mediánom sledovania 10,8 roka (40), poukazujú na významne vyšší podiel pacientov so zachovaným laryngom po CRT oproti samostatnej RT (84 % vs. 56 %,  $p = 0,0017$ ) alebo oproti ICT a následnej RT (84 % vs. 71 %,  $p = 0,0029$ ). Päťročné prežívanie bez laryngektómie však bolo podobné po CRT (47 %) ako po ICT (45 %) a obe boli významne lepšie ako samostatná RT (34 %). Napriek tomuto rozdielu 5-ročné OS nebolo významne rozdielne vo všetkých troch skupinách (ICT - RT 59 %, RT 54 % a CRT 55 %). Konkomitantná CRT mala najvyššiu toxicitu s výskytom mukozitídy G3-4 v 43 %, oproti 24 % v ďalších dvoch ramenách. Na základe týchto výsledkov nevieme povedať, či je pre pacienta jednoznačne lepšia CRT alebo ICT s následnou RT, pretože interpretácia výsledkov závisí od primárneho cieľa liečby. Ak hodnotíme

pravdepodobnosť zachovania laryngu u žijúcich pacientov, CRT je lepšia, ak však hodnotíme prežívanie bez laryngektómie, CRT a ICT a následná RT budú rovnaké, pretože výhodu vyššej pravdepodobnosti zachovania laryngu znížila v ramene s konkomitantnou CRT vyššia nenádorová mortalita po tejto liečbe.

Viacero možností larynx-zachovávajúcej liečby odráža aj formulácia National Comprehensive Cancer Network (NCCN) odporúčaní (41), ktoré uvádzajú pri karcinóme laryngu konkomitantnú CRT s vysokodávkovanou cisplatinou, ako aj ICT s následnou RT ako rovnocenné možnosti a samostatnú RT ako možnosť u pacientov, ktorí nemôžu byť liečení chemoterapiou.

Napriek tomu, že vieme dobre odhadnúť potenciálnu toxicitu ICT, stále zostávajú otvorené otázky týkajúce sa predovšetkým indikácie ICT, optimálneho počtu cyklov, hodnotenia odpovede na ICT a výberu pacientov. Indukčná chemoterapia nepredstavuje štandardnú liečbu pre všetkých, pretože chýba dôkaz o jej lepších výsledkoch oproti primárnej konkomitantnej CRT. Máme k dispozícii výsledky niekoľkých štúdií porovnávajúcich sekvenčnú liečbu pozostávajúcu z ICT typu TPF (docetaxel, cisplatina a 5-fluorouracil) s následnou CRT oproti primárnej CRT.

V štúdií Španielskej kooperatívnej skupiny bolo 439 pacientov s HNSCC v štádiu III a IV randomizovaných na liečbu CRT, pričom celková dávka RT bola 70 Gy a podané boli 3 cykly cisplatiny 100 mg/m<sup>2</sup> deň 1, 23 a 42 alebo na podanie 3 cyklov TPF s následnou identickou CRT (42). Liečba v sekvenčnom ramene sa ukázala veľmi toxická, asi polovici pacientov nebola podaná plánovaná liečba. Zhoršená tolerancia CRT po ICT mohla byť príčinou toho, že nebol zistený významný rozdiel vo výsledkoch medzi ramenami štúdie.

Do štúdie DeCIDE (43) bolo zaradených 280 pacientov s HNSCC a N2 – N3 nálezom. Pri minimálnom sledovaní 24 mesiacov nebol zistený žiadny rozdiel v OS medzi ICT pozostávajúcou z dvoch cyklov TPF s následnou CRT a primárnou CRT, hoci bolo zistené významné zníženie kumulatívneho výskytu vzdialených metastáz pri ICT.



V štúdií PARADIGM (44), ktorá bola predčasne uzatvorená pre slabý nábor, nebol, podobne ako v predchádzajúcej štúdií, zistený žiadny rozdiel v OS (3-ročné OS 73 % vs. 78 %) pri porovnaní podania 3 x TPF a CRT s cisplatinou a docetaxelom oproti rovnakej CRT.

Francúzska štúdia GORTEC 2007-02 zahrnuje 370 pacientov s lokálne pokročilými nádormi s rozsiahlym uzlinovým postihnutím, pričom v ramene s ICT boli podané tri cykly TPF a následne CRT s cetuximabom alebo CRT s karboplatinou a 5FU (45). Pri mediáne sledovania tri roky bolo po ICT pozorovaných menej vzdialených metastáz, avšak v oboch ramenách rovnaká LRC, bezrelapsové prežívanie (disease-free survival, DFS) a OS.

Odlíšne výsledky priniesla talianska štúdia (46), kde boli pacienti randomizovaní najskôr na podanie alebo nepodanie ICT typu TPF a následne na konkomitantnú CRT s kombináciou cisplatina a 5FU alebo s cetuximabom. Indukčná chemoterapia zlepšila 3-ročné prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) (46,8 % vs. 36,7 %;  $p = 0,0155$ ) a aj OS (57,6 % vs. 45,7 %;  $p = 0,025$ ). Väčší prínos ICT bol pozorovaný v ramenách s CRT s cetuximabom, čo môže svedčiť pre nižší biologický účinok cetuximabu. Trojročné OS v tejto štúdií bolo približne 50 % oproti 70 % v predchádzajúcich dvoch, kde boli pravdepodobne zaradení pacienti s lepšou prognózou a väčším podielom HPV-asociovaných nádorov, pri ktorých sa nemusela prejavíť intenzifikácia liečby pomocou ICT. Výsledky talianskej štúdie je ťažké preniesť do klinickej praxe vzhľadom na jej zložitý 2 x 2 dizajn.

Podávanie ICT v našej klinickej praxi sa týka len malého podielu pacientov z viacerých dôvodov:

- chýba presvedčivý dôkaz o lepších výsledkoch sekvenčnej liečby vrátane LRC oproti primárnej CRT,
- toxicita podania troch cyklov TPF vrátane mortality spojenej s liečbou je významná, rovnako aj toxicita následnej konkomitantnej sekvencie s významným podielom pacientov s nepodanou plánovanou liečbou,
- ohraničenie cieľových objemov u pacientov s kompletnou remisiou po ICT predstavuje výzvu pre radiač-

ného onkológa, s rizikom minútia oblasti s vysokým rizikom lokálnej recidívy,

- v prípade OPC asociovaného s HPV (HPV+ OPC) nepredstavuje ICT s následnou redukciou dávky konkomitantnej CRT žiaducu deeskaláciu pre zvýšenú systémovú toxicitu (47).

Zvyčajnú, hoci zriedkavú indikáciu ICT tak predstavuje orgán-zachovávajúca liečba, najmä u pacientov s karcinómom hypofaryngu, závažná dysfágia spojená s rozsiahlym lokálnym nálezom alebo pokročilý uzlinový nález, ktorý predstavuje dozimetrický problém a zvýšenú pravdepodobnosť vzdialených metastáz.

## Výber systémovej liečby

### Indukčná chemoterapia

Schéma s PF bola v MACH-NC (33) identifikovaná ako jediná, pri ktorej boli pozorované lepšie výsledky oproti operácii alebo samostatnej RT. Ďalší výskum sa sústredil na stanovenie možnosti zlepšenia výsledkov pridaním tretieho cytostatika k PF. V štúdií TAX 323 boli pacienti s HNSCC v štádiu III a IV randomizovaní na ICT typu PF alebo TPF s následnou samostatnou RT. Pri mediáne sledovania 32,5 mesiaca bolo zistené zlepšenie DFS (11 mesiacov pri TPF vs. 8,2 mesiaca pri PF). Medián OS bol takisto zlepšený (18,8 mesiaca vs. 14,5 mesiaca) s redukciou rizika úmrtia o 27 % ( $p = 0,02$ ) pri liečbe 4 cyklami TPF (48).

Uvedené výsledky boli reprodukované v štúdií TAX 324 s rovnakými kritériami pre zaradenie a rovnakou randomizáciou podania ICT typu PF alebo TPF. Po troch cykloch nasledovala CRT s konkomitantným podávaním týždennej karboplatiny. Celkové prežívanie bolo lepšie pri schéme TPF oproti PF (5-ročné OS 52 % vs. 42 %). Závažná hematologická toxicita vrátane neutropénie G3 a 4, febrilnej neutropénie a febrilnej neutropénie s infekciou sa vyskytovala často v oboch ramenách (83 %, 12 % a 12 %). Nebol zaznamenaný rozdiel vo výskyte nežiaducich účinkov, pričom menej pacientov v skupine s TPF zostávalo dlhodobo závislých od sondovej enterálnej výživy oproti pacientom liečeným PF (3 % vs. 11 %) (49, 50).

Napriek tomu, že schéma liečby bola v štúdií TAX 324 a TAX 323 odlišná (boli v nej podané 3 oproti 4 cyklom ICT a po indukcii boli pacienti liečení CRT oproti samostatnej RT), obe štúdie stanovili schému TPF ako štandard v liečbe pacientov, u ktorých je vhodné podanie ICT.

Využitie schémy TPF zvyšuje pravdepodobnosť zachovania laryngu oproti kombinácii PF. V štúdií fázy III boli pacienti s karcinómom laryngu a hypofaryngu randomizovaní na podanie ICT typu TPF a PF. U pacientov aspoň s parciálnou odpoveďou bola podaná RT s alebo bez CT. V ramene s TPF bola zistená vyššia pravdepodobnosť zachovania hrtanu; po troch rokoch 70,3 % vs. 57,5 % v skupine PF ( $p = 0,03$ ) (51).

Metaanalýza individuálnych údajov o 1 772 pacientoch zaradených v piatich štúdiách potvrdila zníženie rizika smrti pri ICT s taxanom (5-ročné OS 42 % vs. 35 %, HR 0,79, 95 % CI 0,70–0,89,  $p < 0,001$ ) a zníženie aj 5-ročného LRF (44 % vs. 52 %, HR 0,79, 95 % CI 0,66–0,94,  $p = 0,007$ ) a vzdialených metastáz (HR 0,63, 95 % CI 0,45–0,89,  $p = 0,009$ ) (52).

Predmetom klinického výskumu v posledných rokoch je hľadanie alternatív schémy TPF. Vo fáze II bola skúšaná kombinácia karboplatiny a paklitaxelu týždenne počas 6 týždňov nasledovaná konkomitantným podávaním karboplatiny s paklitaxelom. Odpoveď bola pozorovaná v 79 %, pričom 3-ročné OS bolo 67 % a DSS 84 %. Len v jednom prípade boli zistené vzdialené metastázy. V porovnaní s historickými kontrolami skúmaná kombinácia znížila riziko vzdialenej recidívy pri vysokej LRC, a preto túto schému môžeme považovať za alternatívnu možnosť schémy TPF u pacientov s kontraindikáciou liečby cisplatinou (53).

Vo viacerých štúdiách bola hodnotená úloha cetuximabu v ICT. V jednej z nich bola kombinácia docetaxelu a cisplatiny doplnená podávaním cetuximabu (TPE). Následne po troch cykloch nasledovala RT s konkomitantným týždenným cetuximabom a cisplatinou. Zaradených bolo 39 pacientov, pričom 3-ročné DFS bolo 70 %. Podobné výsledky (3-ročné DFS 87 % v celom súbore) boli dosiahnuté v ďalšej štúdií fázy II, kde cetuximab bol pridaný k paklitaxelu

a karboplatine s následnou tzv. lokálnou terapiou založenou na riziku, ktorá pozostávala z RT, CRT alebo operácie u non-responderov (54, 55).

Tolerancia konkomitantnej sekvencie s cetuximabom bola vo viacerých randomizovaných štúdiách (46, 56) lepšia ako s platinovou chemoterapiou. Keďže sa zdá, že ICT schémou TPF kompenzuje nižšiu biologickú účinnosť konkomitantného podávania cetuximabu oproti CT, môže byť jeho podanie v tejto situácii alternatívou.

Napriek tomu, že vieme dobre odhadnúť potenciálnu toxicitu ICT, stále zostávajú otvorené otázky týkajúce sa predovšetkým indikácie ICT, optimálneho počtu cyklov, hodnotenia odpovede na ICT a výberu pacientov.

### Konkomitantná chemoterapia

Metaanalýza MACH-NC poukázala na najvyššiu efektivitu podávania platinových schém v CRT, s absolútnym 5-ročným zlepšením OS o 9 % (HR 0,75 vs. 0,86;  $p < 0,01$ ), nebol však analyzovaný efekt jednotlivých platinových schém a ani celkovej dávky (34).

Nezávisle od typu konkomitantná CRT je spojená so zvýšenou toxicitou. Systémová a slizničná toxicita CRT sa objavujú približne u troch štvrtín pacientov, pričom sú často závažné. Významnú akútnu toxicitu spojenú s liečbou (zvlášť mukozitídu, dermatitídu a dysfágiu) môžeme očakávať pri podávaní vyššieho počtu cyklov CT, vyššej celkovej dávky cisplatiny alebo pri nekonvenčne frakcionovanej RT (23). Akútna toxicita je tiež zodpovedná za nízku kompliance s predpísanou liečbou v niektorých klinických štúdiách, najmä pri sekvenčnom podávaní (39, 46, 56).

Máme len málo prác analyzujúcich neskoré následky po CRT. Retrospektívna analýza troch RTOG štúdií (57) s konkomitantnou CRT poukázala na výskyt závažnej neskej toxicity v približne 40 %. Najčastejším neskorým následkom bola faryngolaryngeálna dysfunkcia. V multivariačnej analýze predstavovali vyšší vek, pokročilý T-kód a primárny nádor v laryngu a hypofaryngu nezávislé rizikové vznikú neskej toxicity.

Konkomitantná CRT s použitím cisplatiny sa stala preferovanou inter-

**Tabuľka.** Porovnanie metaanalýz rôznej frakcionácie a kombinácie s chemoterapiou

Autor (rok)	Štúdie (n)	Pacienti (n)	Metodológia analýzy	Záver
Pignon 2009 (33)	87	16 485	• individuálne údaje o pacientoch	• konkomitantná sekvencia CT je najlepšia • benefit CT nie je závislý od frakcionácie RT
Blanchard 2011 (34)	102	26 121	• zmiešané porovnanie 9 spôsobov liečby • model s pevným efektom a model s náhodným efektom	• najlepšie OS pri nekonv. RT s konkomitantnou CT
Gupta 2015 (60)	40	4058	• nepriame porovnanie údajov z MARCH a MACH-NC • CRT porovnaná s nekonv. RT	• CT s nekonv. RT bez rozdielu oproti konv. RT • konv. CRT bez rozdielu oproti hyperfrakcionovanej RT • akcelerovaná RT horšia ako CRT
Gupta 2016 (61)	5	1117	• individuálne údaje o pacientoch	• OS a LRC lepšia pri konv. CRT ako pri nekonv. RT
Liu 2018 (62)	72	21 868	• plocha pod kumulatívnu hodnotiacou krivkou	• hyperfrakcionovaná akcelerovaná CRT najlepšia v OS a LRC • konv. CRT najlepšia v akútnej slizničnej toxicite

CT – chemoterapia, RT – rádioterapia, CRT – konkomitantná chemorádioterapia, OS – celkové prežítie, LRC – lokoregionálna kontrola, konv. RT – konvenčne frakcionovaná RT, konv. CRT – konvenčne frakcionovaná konkomitantná chemorádioterapia, nekonv. RT – nekonvenčne frakcionovaná rádioterapia

venciou pri lokálne pokročilých HNSCC (41). Napriek všeobecnej zhode s takto definovanou primárnou nechirurgickou liečbou pretrvávajú neistoty vo výbere frakcionácie RT, schémy podávania cisplatiny, kumulatívnej dávky cisplatiny a využitia nových technológií pre RT.

### Frakcionácia rádioterapie s konkomitantnou chemoterapiou

V metaanalýze MACH-NC bol pozorovaný podobný prínos konkomitantnej CT nezávisle od jej pridania ku konvenčne alebo k nekonvenčne frakcionovanej RT (34).

Randomizovaná štúdia RTOG 0129 porovnala konvenčne frakcionovanú RT kombinovanú s tromi cyklami vysokodávkovanej cisplatiny 100 mg/m<sup>2</sup> s akcelerovanou RT typu konkomitantný boost s dvoma cyklami vysokodávkovanej CT 100 mg/m<sup>2</sup> (57). Nebol zistený žiadny rozdiel v 5-ročnom OS a ani v iných sledovaných výsledkoch medzi oboma ramenami; 59 % vs. 56 % ( $p = 0,18$ ), pričom compliance bola lepšia v ramene s 2 cyklami (64 % vs. 84 %).

Štúdia GORTEC 99-02 (59) priniesla podobné zistenia, bez rozdielu v OS pri konvenčnej frakcionácii a troch cykloch karboplatiny s 5FU oproti akcelerovanej RT s dvoma cyklami rovnakej CT.

Kritický prehľad metaanalýz porovnávajúcich rôzne frakciončné schémy bez alebo s CT zhrnuli Jeremic et al. (60) a ich prehľad sumarizuje tabuľka.

Z metaanalýz konzistentne vyplýva, že pridanie CT ku konvenčne alebo k nekonvenčne frakcionovanej RT zlepšuje výsledky liečby, možnú výnimku predstavuje porovnanie konvenčnej CRT a samostatnej hyperfrakcionácie, ktorá však bola toxickájšia. Podobne, intenzifikácia CRT v podobe hyperfrakcionovanej akcelerovanej RT môže naďalej zlepšiť výsledky liečby, avšak za cenu vysokej toxicity (63, 64).

Záver metaanalýz musíme interpretovať opatrne pri hodnotení HPV+ OPC, kde účinok intenzifikovanej liečby nemusí zodpovedať pozorovaniam v neselektovanej populácii pacientov s HNSCC.

### Cisplatina – frekvencia podávania

Štandardné podávanie troch cyklov vysokodávkovanej cisplatiny 100 mg/m<sup>2</sup> s konvenčne frakcionovanou RT vychádza predovšetkým z Adelsteinovej štúdie, ktorá preukázala zlepšenie celkového prežitia CRT oproti samostatnej RT (37 % vs. 23 %  $p = 0,014$ ) (64). Na druhej strane, pridanie CT v iných dvoch štúdi-



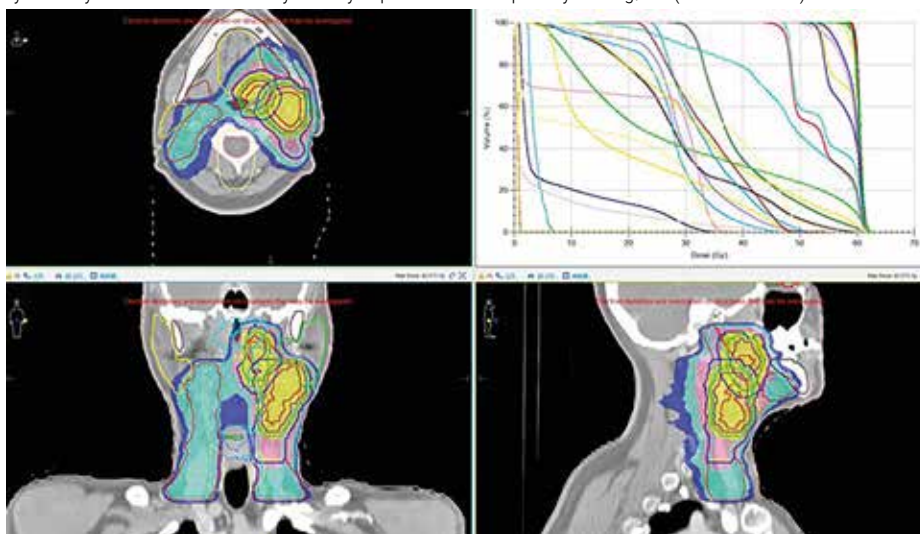
ách s týždenným podávaním cisplatiny nezlepšilo OS (66, 67).

Podávanie cisplatiny v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> v 3-týždenných intervaloch je podporené viacerými randomizovanými štúdiami preukazujúcimi lepšie výsledky CRT oproti RT pri larynx-zachovávajúcej liečbe (38), pooperačne u vysokorizikových pacientov (68, 69) a stanovujúcimi lepšiu LRC a OS u HPV+ OPC pri pridaní cisplatiny oproti cetuximabu (70, 71).

Častá indikácia podávania cisplatiny týždenne zvyčajne v dávke 40 mg/m<sup>2</sup> na mnohých pracoviskách vychádza z predpokladanej nižšej toxicity a možnej lepšej rádiosenzibilizácie, čo môže v konečnom dôsledku zlepšiť terapeutický pomer. Nemáme však žiadnu kvalitnú a primerane navrhnutú randomizovanú štúdiu, ktorá by stanovila optimálnu schému RT.

Publikovaných bolo niekoľko metaanalýz a systematických prehľadov, avšak ani v jednej práci neboli hodnotené individuálne údaje o pacientoch (72). Navyše, hodnotenie výsledkov liečby nie je konzistentné, ako aj selekcia pacientov (napr. zaradenie karcinómu nosohltanu) a dávky týždennej cisplatiny (od 20 do 50 mg/m<sup>2</sup>). Pozoruhodne, nebol zistený žiadny rozdiel v OS, LC, PFS a ani v podiele odpovedí (response rate, RR) (73 – 76). Žiadny rozdiel v toxicite týždenného oproti trojtýždennému podávaniu nebol zistený v metaanalýze Mohamed et al. (73), v inej metaanalýze (74) bol pozorovaný častejší výskyt  $\geq$  G3 mukozitídy, ale len v jednej randomizovanej štúdii, navyše s pooperačnou RT a v ďalšej metaanalýze (75) len pri vylúčení pacientov s karcinómom nosohltanu z hodnotenia. V najnovšej metaanalýze hodnotiacej 59 štúdií (76) viedlo podávanie cisplatiny každé tri týždne k významne častejšiemu výskytu leukopénie, neutropénie, nauzey a vracania a k nefrotoxicite, pričom nebol pozorovaný rozdiel vo výskyte mukozitídy. Podobné zistenia priniesla aj veľká skupinová štúdia hodnotiaca približne 3 000 pacientov, s vylúčením HPV+OPC, v ktorej bol zistený trend k lepšiemu prežívaniu pri nádoroch ústnej dutiny a vyššia hematologická a nefrologická toxicita a výskyt zhoršenia sluchu pri cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>. Potrebné je zdôrazniť, že retrospektívne hodnotené štúdie môže

**Obrázok 2.** Multiplanárne zobrazenie izodóz a dávko-objemové histogramy pacienta s HPV+OPC T2N1M0, liečeného de-eskalovanou CRT v štúdii NáDeJ pozostávajúcej z konvenčne frakcionovanej RT simultánnym integrovaným boostom v dávke na frakciu 2,0/1,8/1,6 Gy v 30 frakciách s celkovou dávkou 60/54/48 Gy v plánovacích cieľových objemoch s vysokým rizikom, stredným rizikom a profylaktickým ožiarением krku s týždenným podávaním cisplatiny 35 mg/m<sup>2</sup> (materiál VOÚ)



len ťažko nahradiť údaje z dobre navrhnutých randomizovaných štúdií, ktoré nám stále chýbajú.

Zatiaľ v jedinej randomizovanej štúdii z Tata Memorial centra v Indii, ktorá zahrnula 300 pacientov, malo týždenné podávanie cisplatiny v porovnaní s trojtýždenným v dávke 100 mg/m<sup>2</sup> nižšie akútne, najmä hematologické nežiaduce účinky a nižší výskyt neskorého poškodenia sluchu (77). Celkové prežívanie bolo v oboch ramenách rovnaké, avšak LRC bola pri týždennej cisplatine horšia. Len malý podiel pacientov bol liečený primárnou CRT, podstatná časť z nich bola po resekcii a navyše týždenná cisplatina bola podávaná v dávke len 30 mg/m<sup>2</sup>.

V RTOG štúdiách bol výskyt toxicity G  $\geq$  3 pozorovaný často vrátane stomatitídy (41 – 47 %), dysfágie (37 – 43 %), odynofágie (35 %) a nauzey a vracania (20 – 32 %), pričom približne jednej tretine pacientov nemohol by podaný tretí cyklus pre toxicitu (39, 58, 70).

V našej praxi preferujeme trojtýždenné podávanie cisplatiny 100 mg/m<sup>2</sup> vo väčšine prípadov spolu s akcelerovanou RT typu SIB. Pre týždenné podávanie sa rozhodneme zvyčajne v prípade významnej komorbidít alebo pri hraničnom veku, kedy ešte zvažujeme konkomitantnú CT, avšak zníženie jej toxicity je žiaduce. Ďalšiu skupinu predstavujú pacienti s HPV+ OPC v štádiu I a II, ktorých zaraďujeme do prospektívnej štúdie

Nádej s deeskaláciou konkomitantnej CT a aj RT (obrázok 2), kde konkomitantná CT spočíva v 6-týždňových cykloch cisplatiny 35 mg/m<sup>2</sup>.

Musíme zdôrazniť, že efektivitu RT nezvýšime len jej kombináciou so systémovou liečbou alebo využitím nekonvenčnej frakcionácie, ale predovšetkým zabezpečením adekvátnej RT pre všetkých pacientov, čo zahŕňa začatie liečby v čo najkratšom čase, dodržanie celkového času ožarovania a správnu distribúciu dávky žiarenia v cieľových objemoch. Neadekvátne RT môže zhoršiť výsledky liečby v podstatne vyššej miere, akú predstavuje spomenuté potenciálne zlepšenie jej intenzifikáciou. Pri neadekvátnej RT môžeme očakávať LRC nižšiu až o 20 % a OS horšie o 15 – 20 % (4).

### Cisplatina – optimálna celková dávka

V systematickom hodnotení (78) vzťahu medzi kumulatívnou dávkou cisplatiny pri CRT a OS bol zistený lineárny vzťah pre primárnu CRT lokálne pokročilých HNSCC s 2,2 % (95 % CI, 0,4 % – 4 %) zlepšením OS na každé zvýšenie kumulatívnej dávky o 10 mg. V práci neboli hodnotené iné výsledky liečby, a tak nie je zjavné, či zlepšenie OS bolo dosiahnuté lepšou LC pri vyššej dávke cisplatiny.

Podanie kumulatívnej dávky 300 mg/m<sup>2</sup> je možné len u časti pacientov, v klinických štúdiách so selektovanou

populáciou asi v dvoch tretinách, v bežnej praxi je tento podiel výrazne nižší. Zdá sa, že taká vysoká dávka cisplatiny nie je potrebná, ak je podávaná denne (79, 80) alebo s RT s nekonvenčnou frakcionáciou, a to s hyperfrakcionáciou (80) alebo s akcelerovanou frakcionáciou (58, 59). V štúdií RTOG 0129 (58, 82) bola dosiahnutá rovnaká LRC, ako aj OS a DSS pri podaní dvoch cyklov cisplatiny 100 mg/m<sup>2</sup> konkomitantne s akcelerovanou RT trvajúcou 6 týždňov, ako aj troch cyklov s konvenčne frakcionovanou RT trvajúcou 7 týždňov. Autori štúdie vyslovili hypotézu, že benefit akcelerovanej RT sa nedostavil v dôsledku účinku podania 3. cyklu cisplatiny, ktorým bola kompenzovaná predpokladaná vyššia klonogénna repopulácia počas predĺženého ožarovania. Inými slovami, ušetrenie jedného týždňa akceleráciou RT malo pravdepodobne rovnaký účinok ako jeden cyklus cisplatiny (79).

Výsledky liečby HNSCC podľa kumulatívnej dávky cisplatiny retrospektívne hodnotili Spreafico et al. (83), pričom pacienti boli rozdelení na skupinu s HPV neasociovanými nádormi a skupinu s HPV+ OPC. Pri nádoroch bez HPV asociácie 3-ročné OS pri dávke < 200, =200 a > 200 mg/m<sup>2</sup> bolo 52 %, 60 % a 72 % (p = 0,001), pričom zodpovedajúce čísla pre HPV+ OPC boli 91 %, 90 % a 91 % (p = 0,30). Pri HPV neasociovaných nádoroch bola celková dávka cisplatiny > 200 mg/m<sup>2</sup> nezávislým prognostickým faktorom pre zlepšenie OS (HR 0,5, 95 % CI 0,4-1,1, p = 0,07), pričom u HPV+ OPC nebol pozorovaný významný rozdiel v závislosti od podanej dávky > alebo < 200 mg/m<sup>2</sup>. Analýza podskupín HPV+ OPC poukázala na silný trend zlepšenia OS u T4 a N3 nádorov pri dávke cisplatiny > 200 mg/m<sup>2</sup> (HR 0,5, 95 % CI 0,2-1,1, p = 0,07). V deeskalačných štúdiách HPV+ OPC v štádiu I a II tak zvyčajne kumulatívna dávka cisplatiny dosahuje okolo 200 mg/m<sup>2</sup> (47, 84).

Pacienti na našom pracovisku sú takmer vždy primárne liečení mierne akcelerovanou RT typu SIB v 30 frakciách. V prípade HPV neasociovaných nádorov a T4 a N3 HPV+ OPC podávame konkomitantne dva cykly cisplatiny s kumulatívnou dávkou 200 mg/m<sup>2</sup>, vybraným starším pacientom alebo zriedkavo pri

horšom celkovom stave podávame týždennú cisplatínu s kumulatívnou dávkou 200 – 240 mg/m<sup>2</sup>, podobne ako pri HPV+ OPC v štádiu I a II, kde podľa protokolu štúdie Nádej konkomitantnú CT predstavuje 6 cyklov týždennej cisplatiny 35 mg/m<sup>2</sup>.

### Technológie a plánovanie RT

Nádory hlavy a krku vďaka svojej anatomickej komplexnosti predstavujú oblasť, kde sa najskôr úspešne presadila IMRT, predovšetkým pre lepšiu ochranu príslušných rizikových orgánov (organs at risk, OaR), ako to preukázali viaceré dozimetrické štúdie (85 – 87). Zlepšenie LC samotnou technológiou nebolo mimo karcinómu nosohltana preukázané veľmi pravdepodobne pre podobné pokrytie plánovacieho cieľového objemu (planning target volume, PTV) (88). Môžeme predpokladať významné zníženie výskytu xerostómie G2 – 4 pri IMRT, ako preukázalo svojou metaanalýzou 7 prospektívnych randomizovaných štúdií zahrňajúcich 1 155 pacientov (89). Rádioterapia s modulovanou intenzitou zväzku viedla k zníženiu rizika akútnej xerostómie G >2 o 36 % a neskorej xerostómie G >2 o 56 %.

Dozimetrické porovnanie SIB IMRT s IMRT sekvenčným boostom je nejednoznačné (88), pretože boli publikované štúdie svedčiacie pre lepšiu konformitu dávky a šetrenie OaR (90, 91), čo viedlo k menšiemu výskytu nežiaducich účinkov (92, 93) pri SIB IMRT, pričom v iných štúdiách bol lepší sekvenčný boost IMRT (94, 95) vďaka lepšiemu pokrytiu oblastí s vysokou dávkou, konformite a homogenite dosiahnutej s menším počtom monitorovacích jednotiek (monitor units, MU).

Nedávna metaanalýza (95) porovnala IMRT sekvenčným boostom so SIB, pričom zahrnula 7 štúdií s celkovým počtom 1 049 pacientov s HNSCC. Nebol zistený žiadny rozdiel v sledovaných výsledkoch liečby vrátane OS (p = 0,71), PFS (p = 0,79), prežívania bez lokálnej recidívy (p = 0,91) a prežívania bez vzdialených metastáz (p = 0,63) a ani v nežiaducich účinkoch.

Porovnanie rôznych techník IMRT poukazuje na podobné pokrytie PTV, avšak s lepšou homogenitou pri využí-

tí dvoch kyvov techniky volumetricky modulovanej rádioterapie (volumetric-modulated arc therapy, VMAT) oproti fixným poliam step and shoot IMRT (97), dvojité kyv bol lepší ako jeden kyv VMAT pri pokrytí PTV a pri šetrení OaR (98). V niektorých štúdiách bola pozorovaná nižšia integrálna dávka pri VMAT plánoch (97) a iné preukázali lepšie pokrytie elektívnych uzlinových objemov krku tomoterapiou v porovnaní s VMAT alebo IMRT (99). Pri hodnotení dávok v OaR najnižšie dávky v mandibule boli dosiahnuté VMAT, v ostatných tomoterapiou. Technika VMAT sa zdá najefektívnejšia, pretože pri často lepšom šetrení OaR umožní znížiť počet MU až o 50 %, a tým výrazne skráti čas ožarovania a zlepši využiteľnosť technológie (99, 100).

Stereotaktická extrakraniálna rádioterapia bola testovaná predovšetkým v situácii s reiradiáciou HNSCC (101). Využitie stereotaktického boostu po konvenčne frakcionovanej primárnej RT bolo hodnotené vo viacerých menších súboroch pri karcinóme nosohltana s vysokou LC a nízkou mierou toxicity (102, 103). V analýze súboru 195 pacientov s OPC liečených frakcionovaným stereotaktickým boostom 3 x 5,5 Gy po IMRT v dávke 46 Gy v 23 denných frakciách (104) bola dosiahnutá vysoká lokálna (90 %) a regionálna kontrola (93 %), avšak až 24 % recidív (oproti zvyčajným 0 – 5 %) bolo zistených mimo PTV.

Využitie SBRT v primárnej RT HNSCC môžeme považovať za experimentálne, s mnohými otvorenými otázkami týkajúcimi sa výberu pacientov, celkovej dávky, frakcionácie, stanovenia cieľového objemu a rádiobiologického stanovenia rizika neskorej toxicity.

V našej praxi uprednostňujeme plánovanie SIB IMRT technikou VMAT, pretože poskytuje praktickú možnosť využitia jedného plánu od začiatku a tiež súčasne ožarovanie viacerých PTV rôznou dávkou (obrázok 2). Navyše, táto technika umožňuje miernu hypofrakcionáciu, a tým akceleráciu so skrátením celkového času ožarovania na 6 týždňov. Pri karcinómoch laryngu a hypofaryngu plánujeme VMAT jedným kyvom, pričom pri nádoroch, kde je ťažšie dosiahnuť šetrenie parotíd a ústnej dutiny, uprednostňujeme zvyčajne dva kyvy.



Prítomnosť komplexných štruktúr v malom objeme a možné dlhodobé následky po ich ožiarení predstavujú hlavnú motiváciu protónovej rádioterapie (proton beam radiotherapy, PBT) nádorov v oblasti hlavy a krku. Nádory hlavy a krku sa stali dôležitou oblasťou pre testovanie experimentálneho prístupu k indikácii PBT na základe rádiobiologického modelovania neskorých účinkov RT (105).

Najdôležitejší predpokladaný klinický benefit PBT zahŕňa zníženie rizika trvalej xerostómie a dysfágie a eskaláciu dávky pri rádiorezistentných alebo lokálne pokročilých tumoroch.

Viacere práce založené na analýze nonkomparatívnych štúdií pacientov s karcinómami nosovej dutiny a paranasálnych sínusov poukazujú na štatisticky významne lepšie výsledky PBT (5-ročná LRC, DSS a OS) (106 – 108). Máme málo údajov s veľmi nízkou kvalitou dôkazov o efektivite a bezpečnosti PBT pre nádory v iných lokalizáciách vrátane slinných žliaz a štítnej žľazy.

V skupinových porovnávacích štúdiách bol pozorovaný nižší výskyt akútnej toxicity PBT pri OPC (109), predpokladáme, že najskôr vďaka zníženiu dávky v ústnej dutine. Nemáme zatiaľ dôkazy o lepších výsledkoch alebo o nižšej neskorej toxicite HNSCC mimo sinonazálnych karcinómov, pri ktorých v prípade inoperability môžeme individuálne zvažovať PBT.

Alternatívu ožarovania protónmi predstavuje pri pokročilých sinonazálnych nádoroch s hraničnou operabilitou predoperačná CRT s následnou resekciou. Vo vybraných prípadoch HNSCC môžeme pri fotónovej rádioterapii dosiahnuť zlepšenie dozimetrie vhodnou selekciou pacientov pre homolaterálne ožarovanie krku a zmenšením lemu PTV na 3 mm fixáciou s lepšou reprodukovateľnosťou a dennou obrazom-riadenou RT (image-guided RT, IGRT). Zaradením vhodných pacientov s HPV+ OPC do klinickej štúdie Nádej s deeskaláciou dávky rádioterapie (obrázok 2) (47) môžeme očakávať zníženie neskorej toxicity.

Prebiehajú dve randomizované štúdie hodnotiace efektivitu PBT so zaradením OPC zamerané predovšetkým na toxicitu. O výbere pacientov nám možno povie viac porovnávacía nerandomizova-

ná štúdia primárnej RT viacerých typov nádorov v oblasti hlavy a krku (správu očakávame 2021 – 2022) a jedna veľká a viacero malých nonkomparatívnych štúdií (2020 – 2026) (110).

Protónová rádioterapia nemá slúžiť ako náhrada nedostupnej modernej fotónovej rádioterapie. Takáto situácia je veľmi nepravdepodobná vďaka technologickému dobudovaniu pracovísk radiačnej onkológie na Slovensku (8).

## Záver

Rádioterapia zostáva základnou primárnou intervenciou u mnohých pacientov s HNSCC, pri ktorých operácia nie je liečbou voľby. Terapeutický pomer konvenčnej frakcionácie môžu zlepšiť nekonvenčne frakcionované schémy, z ktorých v klinickej praxi využívame najmä akceleráciu mierne hypofrakcionovanou RT, ktorá prináša praktické výhody pri hospitalizácii, plánovaní RT a znížení potrebnej kumulatívnej dávky CT. Najviac konzistentných dôkazov máme pre zlepšenie výsledkov liečby konkomitantným podaním cisplatiny 100 mg/m<sup>2</sup> v trojtýždenných intervaloch, a to dvoch cyklov pri akcelerovanej a troch cyklov pri konvenčne frakcionovanej RT. Týždenné podávanie cisplatiny môže predstavovať alternatívu u starších pacientov, pri komorbidite a u pacientov s HPV+OPC v štádiu I a II v rámci deeskalčných protokolov. Indukčná chemoterapia, ktorej štandard predstavuje schéma TPF, by mala byť využívaná v presne vymedzených situáciách pri larynx-zachováva-nej liečbe, pokročilom uzlinovom náleze alebo pri významnej dysfágii pred liečbou. Pre zvýšenú toxicitu nekonvenčne frakcionovanej RT alebo pri pridání CT musí byť výber pacientov opatrný. Nové technológie, ktoré by mali byť už čoskoro dostupné pre všetkých slovenských pacientov s HNSCC, nám umožňujú znížiť riziko neskorých následkov liečby a zvýšiť LRC, ako to dokumentujú mnohé súčasné klinické štúdie.

*Vyhlasenie ku konfliktu záujmov:*  
Autor nemá potenciálny konflikt záujmov.

## Literatúra

1. International Agency for Research on Cancer, Cancer statistics in Europe, <http://eu-cancer.iarc.fr>, prístup: 20. december 2019

- Národný onkologický register Národného centra zdravotníckych informácií: Vyžiadané údaje, osobná komunikácia. November 2019.
- Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jul;24(3):379-96.
- Peters LJ, O'Sullivan B, Gialt J, et al. Critical impact of radiotherapy protocol compliance and quality in the treatment of advanced head and neck cancer: results from TROG 02.02. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):2996-3001.
- Dubinský P, Barilíková G, Matula P, et al. Conventionally fractionated and accelerated radiotherapy of head and neck cancer with concomitant cisplatin. *Magyar Sugárterápiás Társaság X. Kongresszusa*. May 20-22, 2011, Szeged, Abstract 39-40.
- Van den Bogaert W, Van der Leest A, Rijnders A, et al. Does tumor control decrease by prolonging overall treatment time or interrupting treatment in laryngeal cancer? *Radiother Oncol*. 1995;36(3):177-182.
- Národné centrum zdravotníckych informácií: Činnosť nukleárnej medicíny, klinickej a radiačnej onkológie v SR 2016. Štatistické prehľady 11/2016.
- Dubinský P, Jasenčák M, Semrádová B. Nové technológie v radiačnej onkológii na Slovensku. *Lekárske listy. Onkológia: odborná príloha Zdravotníckych novín*. Bratislava: MAFRA Slovakia, 2021;(2):22-27.
- Withers HR, Peters LJ. Transmutability of dose and time. Commentary on the first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(1):1-2.
- Steel G: Basic clinical radiobiology. Edward Arnolds, London, 1993, 233.
- Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(1):77-82.
- Bledsoe TJ, Park HS, Stahl JM, et al. Hypofractionated Radiotherapy for Patients with Early-Stage Glottic Cancer: Patterns of Care and Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(10).
- Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(5):1333-8.
- Kang BH, Yu T, Kim JH, et al. Early Closure of a Phase 1 Clinical Trial for SABR in Early-Stage Glottic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(1):104-9.
- Ang K. Altered fractionation trials in head and neck cancer. *Seminars Radiat Oncol*. 1998;8(4):230-6.
- Trott KR. Cell repopulation and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(4):1071-5.
- Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(1):7-16.
- Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):13-20.
- Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1221-37.

Kompletný zoznam literatúry nájdete na  
[www.onkologiapreprax.sk](http://www.onkologiapreprax.sk)

**Doc. MUDr. Pavol Dubinský,  
PhD., MHA**

Oddelenie radiačnej onkológie  
VOÚ, a. s.  
Rastislavova 43, 040 01 Košice  
[dubinsky@vou.sk](mailto:dubinsky@vou.sk)

